

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-192703

⑬ Int.Cl.⁴

A 61 K 7/00
7/48

識別記号

庁内整理番号

7306-4C
6971-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)8月10日

審査請求 有 発明の数 1 (全8頁)

⑮ 発明の名称 皮膚外用剤

⑯ 特 願 昭62-24391

⑰ 出 願 昭62(1987)2月4日

⑱ 発 明 者 余 田 好 孝 千葉県船橋市印内3丁目20-1

⑲ 発 明 者 旭 正 彦 東京都文京区大塚4丁目34-2

⑳ 発 明 者 鈴 木 敏 幸 千葉縣市川市本北方1丁目5-8

㉑ 出 願 人 花 王 株 式 会 社 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号

㉒ 代 理 人 弁 理 士 有 賀 三 幸 外2名

明 細 書

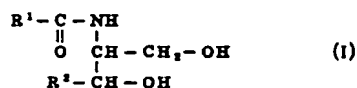
1. 発明の名称

皮膚外用剤

2. 特許請求の範囲

1. 次の成分(A)及び(B)、

(A) 一般式(I)



(式中、 R^1 及び R^2 は1個以上の水酸基が置換することのある炭素数10～26の直鎖若しくは分岐鎖の飽和若しくは不飽和の炭化水素基を示す)

で表わされるセラミド又はその類似構造物質の一種又は二種以上、

(B) コレステロール、コレステロール脂肪酸エ

ステル、脂肪酸、トリグリセリド、セレプロシド又はリン脂質の一種又は二種以上、を含有することを特徴とする皮膚外用剤。

2. (A)成分と(B)成分の配合比が、重量比で8:2～2:8である特許請求の範囲第1項記載の皮膚外用剤。

3. 更に界面活性剤を含有する特許請求の範囲第1項記載の皮膚外用剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は皮膚外用剤、更に詳しくは、角層の水分保持力を高め、肌あれを改善することのできる皮膚外用剤に関する。

〔従来の技術〕

従来、肌にうるおいを与え、肌を柔軟にす

るには、角質層の水分が重要であることが知られている。そして、当該水分の保持は、角質層に含まれている水溶性成分、すなわち遊離アミノ酸、有機酸、尿素又は無機イオンによるものであるとされ、これらの物質は単独であるいは組合せて薬用皮膚外用剤あるいは化粧料に配合して、肌あれの改善又は予防の目的で使用されている。

また、これとは別に水と親和性が高い多くの保湿性物質が開発され、同様の目的で使用されている。

〔発明が解決しようとする問題点〕

しかしながら、これらの保湿性物質は、皮膚に適用した場合、その作用は、皮膚角質上にあつて水分を角質に供給するというもので、

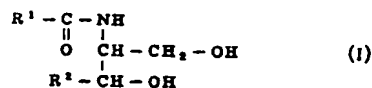
しかもその効果は一時的であり、根本的に角質層の水分保持能力を改善し、肌あれを本質的に予防あるいは治療させるというものではなかつた。

〔問題点を解決するための手段〕

斯かる実情において、本発明者らは上記問題点を解決すべく角質細胞間脂質に注目して鋭意研究を行つたところ、セラミド又はその類似構造物質及び角質細胞間に存在する脂質を組合せたものが角質層の水分保持能力を根本的に改善する効果を奏すること、そして上記混合物に界面活性剤を併用するとその効果を更に増大できることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は次の成分(A)及び(B)

(A) 一般式(I)



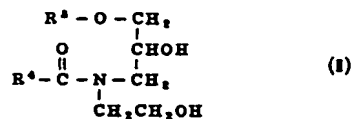
(式中、 R^1 及び R^2 は1個以上の水酸基が置換することのある炭素数10～26の直鎖若しくは分岐鎖の飽和若しくは不飽和の炭化水素基を示す)

で表わされるセラミド又はその類似構造物質の一種又は二種以上、

(B) コレステロール、コレステロール脂肪酸エステル、脂肪酸、トリグリセリド、セファロシド又はリン脂質の一種又は二種以上、を含有することを特徴とする皮膚外用剤を提供するものである。

本発明で使用されるセラミド(I)は公知の化

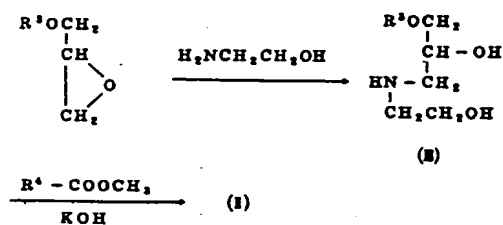
合物である。また、その類似構造物質とは、2本の長鎖炭化水素基とそれらの間にOH基とアミド基とを有し、かつ当該分子が一平面上の立体配座をとることのできる脂質誘導体と言う。かかる類似構造物質としては、例えば次の一般式(II)で表わされるアミド誘導体が挙げられる。



(式中、 R^3 は炭素数10～26の直鎖若しくは分岐鎖の飽和若しくは不飽和の炭化水素基、 R^4 は炭素数9～25の直鎖若しくは分岐鎖の飽和若しくは不飽和の炭化水素基を示す)

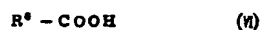
このアミド誘導体(II)は新規な化合物である

が、公知の方法（例えば、ポリッシュ・ジャーナル・オブ・ケミストリー（Pol.J.Chem.）
52, 1059 (1978)；同 52, 1283 (1978)；
 特開昭54-117421号、同54-144308号、同54-147937号公報）に準じて製造することができる。すなわち、次に示される反応式に従つて、グリシジルエーテルとエタノールアミンから得られる化合物(Ⅲ)を脂肪酸メチルエステルと反応させるとによつて製造することができる。



（式中、 R^3 は1個以上の水酸基が置換することのある炭素数1～25の直鎖若しくは分岐鎖の飽和若しくは不飽和の炭化水素基を示す）
 で表わされるものが最も好ましいが、3位エステル基が残存しているものであれば如何なる誘導体も使用できる。

脂肪酸としては一般式(Ⅳ)

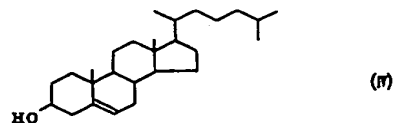


（式中、 R^5 は1個以上の水酸基が置換することのある炭素数1～25の直鎖若しくは分岐鎖の飽和若しくは不飽和の炭化水素基を示す）
 で表わされるものが使用できるが、炭素数14～18の直鎖の飽和若しくは不飽和の脂肪酸が最適である。

トリグリセリドとしては一般式(Ⅴ)

（式中、 R^6 及び R^7 は前記と同じ）

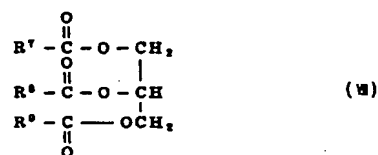
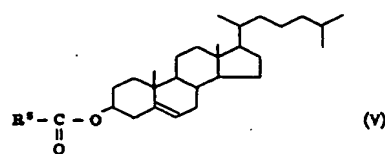
コレステロールとしては、次式(Ⅵ)



で表わされるものが最も好ましいが、3位水酸基が残存しているものであれば如何なる誘導体も使用できる。

コレステロール脂肪酸エステルとしては、

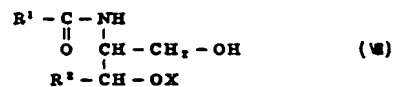
式(Ⅶ)



（式中、 R^7 、 R^6 、 R^5 は1個以上の水酸基が置換することのある炭素数1～25の直鎖若しくは分岐鎖の飽和若しくは不飽和の炭化水素基を示す）

で表わされるものが使用できる。

セラブロシドは、前記式(Ⅰ)のセラミドに糖が付加した複合脂質であり、一般式(Ⅸ)



（式中、 X はグルコース、ラクトース等の糖を示し、 R^1 、 R^2 は前記と同じ）

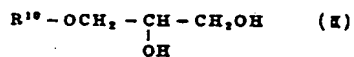
で表わされる。

リン脂質には、大別するとグリセリン誘導体であるグリセロリン脂質とセラミド誘導体であるスフィンゴリン脂質があるが、本発明にはその何れに含まれるものも使用できる。

本発明の皮膚外用剤への(A)成分及び(B)成分の配合比は、重量比で8:2~2:8が好ましい。これらを配合するには、両者を上記比率で混合して一旦加熱溶解後冷却してペースト状あるいは固体状としたものを他の成分に添加するのが好ましいが、またそれぞれを別個に添加してもよい。

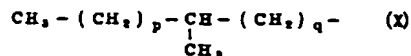
成分(A)と成分(B)の混合物の本発明皮膚外用剤への配合量は、特に制限されないが、通常乳化型の皮膚外用剤の場合には全組成の0.01

タン脂肪酸エステル、脂肪酸モノグリセライド、グリセリルエーテル等が挙げられる。その中でも、次の一般式(E)



(式中、 R^{10} は炭素数8~24のアルキル基を示す)

で表わされるグリセリルエーテル、就中 R^{10} が次式(X)



(式中、 p は4~10の整数、 q は5~11の整数を示し、 $p+q=11~17$ で $p=7$ 、 $q=8$ を頂点とする分布を有する)で表わされるものが特に好ましい。

~60重量%(以下単に%で示す)、特に0.1~30%が好ましく、またスクワラン等の液状炭化水素を基剤とする油性の皮膚外用剤の場合には1~90%、特に5~50%が好ましい。

本発明の効果を更に増大するために併用される界面活性剤としては、非イオン界面活性剤、陰イオン界面活性剤、両性界面活性剤の何れをも使用できるが、就中非イオン界面活性剤が好適である。

非イオン界面活性剤としては、例えばポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビ

界面活性剤の配合量は、全組成の0.01~20%、特に0.1~5%が好ましい。

本発明の皮膚外用剤は、その使用形態において、薬用皮膚外用剤と化粧品に大別される。

薬用皮膚外用剤としては、例えば薬効成分を含有する各種軟膏剤を挙げることができる。軟膏剤としては、油性基剤をベースとするもの、油/水、水/油型の乳化系基剤をベースとするもののいずれであつてもよい。油性基剤としては、特に制限はなく、例えば植物油、動物油、合成油、脂肪酸、及び天然又は合成のグリセライド等が挙げられる。また薬効成分としては、特に制限はなく、例えば鎮痛消炎剤、鎮痒剤、殺菌消毒剤、収斂剤、皮膚軟化剤、ホルモン剤等を必要に応じて適宜使用

することができる。

また、化粧品として使用する場合は、必須成分の他に化粧品成分として一般に使用されている油分、保湿剤、紫外線吸収剤、アルコール類、キレート剤、pH調整剤、防腐剤、増粘剤、色素、香料等を任意に組合せて配合することができる。

化粧品としては、種々の形態、例えば水／油、油／水型乳化化粧品、クリーム、化粧乳液、化粧水、油性化粧品、口紅、フアウンデーション、皮膚洗浄剤、ヘアートニック、整髪剤、養毛剤、育毛剤等の皮膚化粧品とすることができる。

〔作用〕

本発明皮膚外用剤における、成分(A)と成分

$R^1 = C_{15}H_{31}$ のもの〕(Ia)の合成：

攪拌装置、滴下漏斗、温度計、還流冷却器および窒素導入管を備えた5L4ツロフラスコにエタノールアミン1637g(26.8モル)および、エタノール327g(7.11モル)を入れ、窒素雰囲気下で80℃に加熱攪拌しつつ、これにヘキサデシルグリシルエーテル400g(1.34モル)を3時間かけて滴下した。滴下終了後、更に同条件下30分間加熱攪拌したのち、蒸留装置をとりつけ、エタノールおよび、未反応のエタノールアミンを減圧下に留去(79～81℃/20 Torr)した。80℃/20 Torrで加熱攪拌しつつ、これに、ヘキサデカン酸メチル3623g(1.34モル)を3時間かけて滴下した。滴

(B)の混合物の作用機構の詳細は完全には解明されていないが、これが角質細胞間で水とともに脂質2重層を構築して、角質層の水分保持機能を発揮するものと考えられる。

〔発明の効果〕

本発明皮膚外用剤は、このような作用を有する成分(A)と成分(B)の混合物を含有するものであるため、肌あれに対して優れた改善及び予防効果を発揮することができる。

〔実施例〕

次に参考例及び実施例を挙げて説明する。

参考例1

$N - (2 - \text{ヒドロキシ} - 3 - \text{ヘキサデシロキシプロピル}) - N - 2 - \text{ヒドロキシエチルヘキサデカナミド}$ (式(I)において、 $R^2 = C_{15}H_{31}$ 、

下終了後、更に同条件下、1時間加熱攪拌することにより、淡黄色の粗生成物801gを得た。これをヘキサンから1回、エタノールから2回再結晶することにより、無色粉末の目的化合物(Ia)649g(収率81%)を得た。

実施例1

成分(A)と成分(B)の混合物の調製：

化合物(Ia)を60重量%、コレステロール〔式(II)〕を40重量%となるようにガラスネジロのサンプル瓶に計量する。サンプル瓶をヒーティング・ブロック等を用いて150℃となるように加熱する。加熱して(Ia)及びコレステロールが完全に溶解したら、加熱を終了し、空気中で放冷してペースト状態の

混合物を得る。

実施例 2

ワセリンに実施例 1 で得た混合物を (Ia) が 15 重量%、コレステロールが 10 重量% になるように添加配合して調製した皮膚外用剤 (本発明品 1)、ワセリンに上記混合物を (Ia) が 15 重量%、コレステロールが 10 重量% になるように加え、更にグリセリルエーテル〔式 (I) 中 R^1 が式 (X) のもの〕4 重量% を配合して調製した皮膚外用剤 (本発明品 2)、並びにワセリン (対照) を用い、下記方法により皮膚コンダクタンス及び肌あれについて評価した。結果を第 1 表に示す。

(試験方法)

冬期に頬部に肌あれを起こしている 20 ~

定した。スコアは平均値 ± 標準偏差で示した。

スコア	肌あれ判定
0	肌あれを認めない
1	かすかに肌あれを認める
2	肌あれを認める
3	ややひどい肌あれを認める
4	ひどい肌あれを認める

(結果)

第 1 表

	皮膚コンダクタンス	肌あれスコア
本発明品 1	30 ± 4.0	1.0 ± 0.2
本発明品 2	45 ± 5.0	0.6 ± 0.2
ワセリン	6 ± 0.9	2.8 ± 0.7

~ 50 才の女性 10 名を被験者とし、左右の頬に異なるサンプルを毎日 1 回 2 週間塗布する。2 週間の塗布が終了した翌日に次の項目につき試験を行なった。

(1) 皮膚コンダクタンス

37℃ の温水にて洗顔後、温度 20℃、湿度 40% の部屋で 20 分間安静にした後、角質層の水分含有量を皮膚コンダクタンスメーター (IBS 社製) にて測定した。コンダクタンス値は値が小さいほど皮膚は肌あれし、5 以下ではひどい肌あれである。一方この値が 20 以上であれば肌あれはほとんど認められない。

(2) 肌あれスコア

肌あれを肉眼で観測し、下記基準により判

実施例 3

化合物 (Ia) と、式 (II) で示されるコレステロールと、ステアリン酸〔式 (II) で、 $R^1 = C_{17}H_{33}$ のもの〕を第 2 表に示すように配合した水中油型乳化化粧料を製造し、実施例 2 と同様な方法を用いて、皮膚コンダクタンス及び肌あれについて評価した。結果を第 3 表に示す。

以下余白

第2表

(重量%)		
組成	乳乳化化粧料	
	本発明品2	比較品1
グリセリルエーテル 〔式(X)中R ¹⁰ が式(X)のもの〕	2.0	2.0
モノセチルリン酸アルギニン	1.0	1.0
ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油	1.0	1.0
ミリスチン酸オクテリドデシル	15.0	15.0
スクワラン	15.0	15.0
ステアリン酸 〔式(Ⅶ)中R ⁸ =C ₁₇ H ₃₃ 〕	2.0	—
化合物(1a)	3.0	—
コレステロール	5.0	—
水	バランス	バランス

ンピーダンス及び肌あれについて評価した。

結果を第5表に示す。

第4表

(重量%)		
組成	乳乳化化粧料	
	本発明品3	比較品2
グリセリルエーテル 〔式(X)中R ¹⁰ が式(X)のもの〕	2.0	2.0
モノセチルリン酸アルギニン	1.0	1.0
ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油	1.0	1.0
スクワラン	20.0	20.0
2-エチルヘキサン酸トリグリセリド	1.0	—
ステアリン酸	1.0	—
コレステロールイソステアレート	0.5	—
セラミド	5.0	—
ワセリン	4.0	4.0
水	適量	適量

第3表

	皮膚コンダクタンス	肌あれスコア
本発明品2	25±4.0	1.0±0.2
比較品1	6.5±1.0	2.1±0.5

実施例4

式(I)で示されるセラミド〔牛脳セラミド(フナコシ薬品株式会社製)〕、コレステロールイソステアレート〔式(V)中のR⁸が式(X)で示されるもの〕、ステアリン酸〔式(Ⅶ)でR⁸=C₁₇H₃₃のもの〕、2-エチルヘキサン酸トリグリセリド〔式(Ⅷ)中R⁷=R⁸=R⁹=CH₂-(CH₂)₃-CH-CH₂のもの〕を第4表に示すように配合した水中油型乳乳化化粧料を製造し、実施例2と同様な方法を使つて、皮膚イ

第5表

	皮膚コンダクタンス	肌あれスコア
本発明品3	23±3.5	1.1±0.3
比較品2	7.5±2.0	2.3±0.4

実施例5

皮膚外用剤(油性軟膏)

<組成>

(1)ワセリン	30.0(重量%)
(2)セラミド(I)	10.0
(3)コレステロール	3.0
(4)コレステロールイソステアレート	2.0
(5)ステアリン酸	4.0
(6)オリブ油	全体が100となる量
(7)メントール	0.3

(8) カンフル 0.3

<製造法>

(1)、(7)～(8)を混合し加熱溶解したものに、
別途(2)～(6)を混合し加熱溶解したものを加え、
均一に混合し、室温付近まで冷却することにより
油性軟膏を調製した。

実施例 6

化粧品(乳液)

<組成>

油相成分:

マカデミアンナッツ油	2.0(重量%)
スクワラン	5.0
ステアリン酸	1.0
化合物(Ⅰa)	1.0
大豆リン脂質	0.5

を調製した。

以 上

グルコセレブロシド(牛脳抽出物) 0.5

モノステアリン酸ソルビタン 0.5

POE(60)硬化ヒマシ油 1.0

水相成分:

グリセリン 1.0

プロピレングリコール 1.0

メチルパラベン 0.3

香 料 0.1

精製水 全体を100とする量

<製造法>

油相成分を混合し、加熱溶解して70℃に
保つ。水相成分も同様に70℃で加熱混合し、
この水相成分に前述の油相部を加えて乳化機
にて乳化する。乳化物を熱交換機にて終温
3.0℃まで冷却したのを容器に充填して乳液

出願人 花王株式会社

代理人 弁理士 有賀三幸

弁理士 高野登志雄

弁理士 小野信夫